



LIN et al
March 2, 2004
P-500-11
TOS-205-8502
24/0-01841
1041

中華民國經濟部智慧財產局

INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE
MINISTRY OF ECONOMIC AFFAIRS
REPUBLIC OF CHINA

茲證明所附文件，係本局存檔中原申請案的副本，正確無訛，
其申請資料如下：

This is to certify that annexed is a true copy from the records of this office of the application as originally filed which is identified hereunder:

申 請 日：西元 2003 年 12 月 02 日
Application Date

申 請 案 號：092133913
Application No.

申 請 人：中國石油股份有限公司
Applicant(s)

局 長

Director General

蔡 壘 堯

發文日期：西元 2004 年 1 月 27 日
Issue Date

發文字號：09320064630
Serial No.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：

※申請日期：

※IPC分類：

壹、發明名稱：(中文/英文)

爾卡伯糖(Acarbose)之回收純化製程方法

(A Novel Process to Recover and Purify Acarbose from
Fermentation Broth)

貳、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)(簽章) ID : 03707901

中國石油股份有限公司 (CHINESEPETROLEUM CORP.)

代表人：(中文/英文)(簽章)

郭進財 (C. T. KUO)

住居所或營業所地址：(中文/英文)

台北市松仁路3號

(No. 3 SUNGREN ROAD, SHINYI CHIU, TAIPEI, TAIWAN, R.O.C)

國籍：(中文/英文) 中華民國 (R.O.C.)

電話/傳真/手機：

E-MAIL :

參、發明人：(共4人)

姓名：(中文/英文) ID :

1. 林忠亮 (LIN, CHUNG-LIANG) ID : Q120170507
2. 黃冬梨 (HUANG, TUNG-LI) ID : N203275781
3. 陳錦坤 (CHEN, JEEN-KUAN) ID : T121562986
4. 吳奇生 (WU, CHI-SHENG) ID : R102757570

住居所地址：(中文/英文)

1. 嘉義市民生南路 217 號
(No. 217, Minsheng S. Rd., Chiayi City 600, Taiwan (R.O.C.))
2. 嘉義市民生南路 217 號
(No. 217, Minsheng S. Rd., Chiayi City 600, Taiwan (R.O.C.))
3. 嘉義市民生南路 217 號
(No. 217, Minsheng S. Rd., Chiayi City 600, Taiwan (R.O.C.))
4. 嘉義市民生南路 217 號
(No. 217, Minsheng S. Rd., Chiayi City 600, Taiwan (R.O.C.))

國 籍：(中文/英文)

1. 中華民國 (ROC)
2. 中華民國 (ROC)
3. 中華民國 (ROC)
4. 中華民國 (ROC)

肆、聲明事項：

本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書或第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

主張國內優先權（專利法第二十五條之一）：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

伍、中文發明摘要：

本發明係為一利用醇類沈澱分離、強陽離子交換樹脂層析及固定化酵素親和層析，主要係自含爾卡伯糖(Acarbose)之發酵液中，執行純化及回收爾卡伯糖，藉以獲得更高純度之爾卡伯糖，可作為糖尿病治療用藥。

陸、英文發明摘要：

This invention relates to a new process for preparing highly pure acarbose from acarbose-containing fermentation broths. The acarbose was purified through steps of alcohol fractionation, strongly acidic cation exchanger chromatography and immobilized enzyme affinity chromatography. Acarbose is generally applied in treating diabetes.

柒、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：第（一）圖。

(二) 本代表圖之元件代表符號簡單說明：

10 純化及回收高純度爾卡伯糖；

15 執行醇類沉澱分離；

20 強陽離子交換樹脂層析；

25 固定化酵素親和層析。

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係為一獲得高純度之爾卡伯糖的製程方法，利用醇類沈澱分離、強陽離子交換樹脂層析及固定化酵素親和層析等製程而獲得高純度之爾卡伯糖，作為糖尿病之治療用藥。

【先前技術】

爾 卡 伯 醣 (Acarbose)

0-4, 6-Dideoxy-4-[[[1S-(1 α , 4 α , 5 β , 6 α)]-4, 5, 6, -trihydroxy-3-(hydroxymethyl)-2-cyclohexen-1-yl]amino]- α -D-glucopyranosyl-(1 → 4)-0- α -D-glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucose , C₂₅H₄₃N₀₁₈，分子量 645. 63，為一種寡糖衍生物。藉可逆性抑制小腸毛刷邊緣內之 α 葡萄昔酶 (α -glucosidase) 酵素活性，延緩了碳水化合物複合體與雙糖轉變成可吸收性單糖之消化步驟，因此可降低飯後血糖、血中三酸甘油脂與胰島素之尖峰濃度。早期(七〇年代)因其具有改善提高肉質/脂肪比例之特性，所以常被用來作為動物(如豬隻)飼料添加物。近幾年來，研究顯示爾卡伯醣可作為食物控制(或伴有降糖藥物)不理想之非胰島素依賴性糖尿病(NIDDM)患者的血糖控制，雖不能直接改變胰島素抗性，但可降低飯後胰島素值，進而延緩或預防糖尿病心血管併發症。爾卡伯醣少有全身性不良反應，但會有腹脹、腹鳴與腹瀉等副作用，持續

使用一段時間後這些症狀會消退。Bayer 的糖尿病治療劑 (Glucobay) 已於 1995 年獲美國 FDA 許可上市。目前爾卡伯糖的生產菌種大都以放線菌種 (Actinoplanes sp.) 為主要研究對象。此外馥木鏈黴菌 (Streptomyces glaucescens) 亦有生產爾卡伯糖之能力，唯其研究報告較少。

日前衛生署已制定「健康食品之調整血糖功能評估方法」，因此具「調整血糖」類之保健食品可望成為健康食品之一。

此外，東方人肥胖的主因(澱粉類)有別於西方人種(脂肪類)，因此相對於羅氏藥廠所出品之減肥用藥—讓你酷(Xenical，為脂肪抑制)，爾卡伯糖除了可作為糖尿病治療用藥外，相關減肥藥品之開發前景亦可預期。

關於爾卡伯糖之回收純化製程，有一習用技術(U. S. Patent No. 4,062,092)指出在酸性環境下，首先利用活性碳或陰離子樹脂來進行脫色，接著在中性環境下以活性碳來吸附爾卡伯糖，續以乙醇或丙酮溶液在酸性環境下流洗出爾卡伯糖，流洗液通過陽離子交換層析管柱，最後以酸或鹼液流洗出爾卡伯糖，流洗液經中和、真空濃縮後以有機溶劑沈澱爾卡伯糖，此時純度僅達 85% (高壓液相層析法 (HPLC) 方法)，如欲獲得純度更高之爾卡伯糖，則必須在經過以纖維素為基質之離子交換層析法，回收含爾卡伯糖部份分劃後，再經濃縮及有機溶劑沈澱方可得到高純度之爾卡伯糖，但是此方法經過

活性碳吸附及幾次離子交換層析管柱，因此製程頗為複雜，成本不符合經濟。

在習用技術中，有美國專利(U. S. Patent No. 4,174,439)利用混合陰、陽離子樹脂直接和醣酵液作用以吸附爾卡伯糖，接著以水流洗出爾卡伯糖，此爾卡伯糖溶液再分別經過二次陰、陽離子交換樹脂後以鹽酸流洗出爾卡伯糖，再經陰離子交換樹脂中和處理及冷凍乾燥後，可得純度 52% – 58%之爾卡伯糖。

另一個美國習用技術(U. S. Patent No. 4,666,776 及 U. S. Patent No. 4,767,850)，亦為利用前美國專利之 U. S. Patent No. 4,174,439 所揭露之方式，進一步以強陽離子交換層析，最後以鹽酸流洗出爾卡伯糖，再經陰離子交換樹脂中和處理及冷凍乾燥後，可得純度 79% – 82%之爾卡伯糖。

綜合上述習用技術之純化爾卡伯糖之製程，皆是重複以陰、陽離子交換層析處理得到含爾卡伯糖之糖液，最後以陽離子交換層析法得到較高濃度之爾卡伯糖。但是，上述所得之爾卡伯糖純度不足以作為醫藥用之糖尿病用藥。

又一習用美國專利(U. S. Patent No. 4,904,769)是以含爾卡伯糖而純度不高之溶液通過含羧基 (carbonyl) 官能基以瓊脂糖 (agarose)、纖維素 (cellulose)、葡聚糖 (dextran) 為擔體之弱陽離子交換層析，在特定的溫度及 pH 值環境下，可得到純度達 90%

的爾卡伯糖。這個製程能仍有製程複雜的缺點，而且最後所使用之弱離子交換膠體價格昂貴，導致整個製程不符合商業化之經濟效益。

另外，在世界性專利合作條約組織 PCT 所發表之習用專利中(WO 99/07720)，首先利用(U. S. Patent No. 4, 174, 439、U. S. Patent No. 4, 174, 439 和 U. S. Patent No. 4, 174, 439)其所採用之方法，係先製備得到純度不高之爾卡伯糖溶液，最後以非芳香族化合物(Non-aromatic)之強陽離子交換樹脂層析得到高純度之爾卡伯糖，基本上也是有製程複雜及使用之樹脂價格昂貴之缺點。

【發明內容】

如上所述之缺失，本發明即為針對習用技術之製程複雜與樹脂昂貴之缺失而研究加以改善。基本上，上述之習用美國專利所採用之製程都過於複雜繁瑣，使用之離子交換樹脂價格昂貴，導致不符合經濟效益。本發明針對這些缺點進行突破性之改善，並且得到高純度之爾卡伯糖，作為糖尿病之治療用藥。

基於上述之製程及原料之考量，本發明首先針對含爾卡伯糖之粗純液的製備進行改良，我們利用爾卡伯糖對甲醇或乙醇溶液之溶解度生化特性以及利用一種工業級之強陽離子交換樹脂用以吸附爾卡伯糖，接著以高濃度氯化鈉及特定濃度之氨水洗去類似爾卡伯糖之醣類，最後再以特定較高濃度之氨水溶離出爾卡伯糖，此時純度可達 75-80%，這二個步驟在於取代先前專利方法利用活性碳及經過

五至六個離子交換樹脂處理。最後通過一次固定化 α -葡萄昔澱粉水解酶管柱後，可得到 95%以上純度之爾卡伯糖，為本發明之獨創。本發明全程使用之溶劑為價格便宜之醇類、工業級之離子交換樹脂及酵素，克服了前述專利方法步驟煩瑣且成本高之缺點。

本發明係為一純化回收高純度之爾卡伯糖之製作方法，首先，煩請參閱第一圖，主要係說明本發明所提出之方法步驟，於起始 10 後，執行利用醇類沈澱分離 15，接者執行強陽離子交換樹脂層析 20，之後執行固定化酵素親和層析。藉此，自含爾卡伯糖(Acarbose)之醣酵液中，執行純化及回收爾卡伯糖，藉以獲得更高純度之爾卡伯糖，可作為糖尿病治療用藥。其中，所述之強陽離子交換層析所用之樹脂基質為苯乙烯/二乙烯苯聚合物(Styrene divinylbenzene copolymer)，且不含甲氧基甲基甲基丙烯醯胺(Methoxymethylmethacrylamide)成份；而該固定化酵素親和層析所用之酵素為 α -葡萄昔澱粉水解酶(α -amylglucosidase 或稱為 α -glucoamylase)。

更進一步而言，本發明所述之詳細步驟方法，係將含有爾卡伯糖之醣酵液經離心或過濾所得之上清液或濾液，以旋轉式真空濃縮機濃縮至 1/10 倍體積，加入適量之乙醇溶液或甲醇溶液(最終濃度為 80%)，攪拌均勻後，離心取上清液，濃縮至糖漿，最後以乙醇沈澱爾卡伯糖(最終濃度為 90%乙醇)，取沈澱，加入適量之蒸餾水溶

解，使成為總糖濃度為 200 mg/mL，並調整其 pH 值為 5 至 9 之間。

上述中，有關離子交換樹脂之處理：係將強陽離子交換樹脂 AMBERJET 1200 H 樹脂或 AMBERJET 1200 Na 型樹脂(Rohm and Hass Co. 公司)以蒸餾水潤洗至上清液 pH 值大於 4.0。再將上述離子交換樹脂以每毫升樹脂含 20-200mg 的粗爾卡伯糖液 (20-200 mg sugar/mL 樹脂) 比例加入至上述溶液中，均勻混合 10-30 分鐘。取樹脂部份，以蒸餾水潤洗幾次，再用 1.0 N 氯化鈉(NaCl)流洗出一些類似爾卡伯糖之糖類 (Acarbose-like sugars)，繼之以 0.75 N 氨水流洗，最後以 1.5 N 氨水溶離出爾卡伯糖。經濃縮至濕粉狀及酒精沈澱後，此時純度達 75-80% (HPLC 分析方法)。

上述爾卡伯糖粉末加入適量蒸餾水，並調整其 pH 值為 5 至 9 之間，在室溫下經過固定化 α -葡萄昔澱粉水解酶管柱，填充物質為 AMBERJET 4400 OH 樹脂/ α -葡萄昔澱粉水解酶，先以蒸餾水流洗 1 倍至 4 倍管柱體積，迅速接著以 55-75°C 蒸餾水進行溶離，收集具有爾卡伯糖之分劃，進行濃縮及酒精沈澱，最後離心取沈澱經冷凍乾燥後可得到純度為 95%以上之爾卡伯糖。

【實施方式】

上述中，已針對本發明之主要整體實施方式作一完整說明。至於更具體之實施方式，乃係包括有四種能夠獲得更高純度之爾卡伯糖的具體實施範例，茲分別說明如下：

實施例一：

請配合參閱第二圖，係為第一實施例之操作流程圖，首先，將含有爾卡伯糖之發酵液經離心或過濾去除菌絲體 100，取 1000 毫升之濾液或上清液(爾卡伯糖濃度為 2 g/L)，以減壓濃縮機濃縮至糖漿狀 102；之後，加入適量之乙醇溶液(最終濃度為 80%)攪拌 104，於攪拌 30 分鐘後，以離心方式取上清液 106，再以減壓濃縮機濃縮至糖漿狀 108，加入 9 倍體積之 99.9% 乙醇溶液中 110，離心取沉澱並加入適量水加以溶解 112；如此，得到粗爾卡伯糖溶液(爾卡伯糖回收量經 HPLC 定量為為 1560 mg，純度約 10%)114。接者，將上述之粗爾卡伯糖溶液，係以 100 mg sugars/mL 樹脂比例加入適量體積之強陽離子交換 AMBERJET 1200 H 樹脂(Rohm and Hass Co. 公司)，混合震盪 10 分鐘 116，先以 1.0 N 氯化鈉溶液流洗出結合之不純物 118，接著以 0.75 N 氨水流洗出結合之殘餘不純物 120，最後以 1.5 N 氨水溶離結合之爾卡伯糖 122，可得 1220 mg 純爾卡伯糖 124，純度約 60%。

實施例二：

煩請配合參閱第三圖，係為第二實施例之操作流程圖。主要係利用實施例一所得之粗爾卡伯糖溶液，調整 pH 值為 6.0~7.0 之間 200，再以每公克樹脂含 250mg 之總糖量 (250 mg sugars/g resin)

比例，加入適量體積之陽離子交換(AMBERJET 1200 Na)樹脂 202(Rohm and Hass Co. 公司)，混合震盪 10 分鐘並取上清液 204，接著以 80 mg 總糖量/mL，樹脂比例加入適量體積之強陽離子交換(AMBERJET 1200 H)樹脂 206(Rohm and Hass Co. 公司)，混合震盪 10 分鐘，用以吸附爾卡伯糖 208。再以 1.0 N 氯化鈉溶液流洗出結合之不純物 210，接著以 1.5 N 氨水溶離結合之爾卡伯糖，可得 1100 mg 純爾卡伯糖 212，純度約 78%。如此，爾卡伯糖之濃度又更為提升。

實施例三：

煩請配合參閱第四圖，係為第三實施例之操作流程圖，係利用實施例二中所述強陽離子交換(AMBERJET 1200 Na)樹脂處理後之爾卡伯糖上清液，調 pH 值為 6.0~7.0 之間 300，以流速每分鐘 2.5 mL 通過強陽離子交換樹脂[AMBERJET 1200 H 樹脂(Rohm and Hass Co.)]管柱(8× 50 cm)，以去離子水流洗至 210 nm 之吸光值為零或呈平穩後 302，接著以 0.5 至 1.5 N 梯度氨水溶離出爾卡伯糖，每 20 mL 為一分割，收集具爾卡伯糖部分 304，以減壓濃縮機濃縮至適當體積 306，最後利用酒精沉澱爾卡伯糖，可得 920 mg 純爾卡伯糖 308，純度 85%以上，其純度又較第二實施例為高。

實施例四：

煩請配合參閱第五圖，係為第四實施例之操作流程圖。乃係利用實施例三所得純度 85% (其範圍可為 83% 至 87%) 之爾卡伯糖粉末，加入適量水溶解 402，調整 pH 值為 6.0 至 7.0 之間 404，以流速每分鐘 1.5 mL 通過固定化 α -葡萄昔澱粉水解酶 [AMBERJET 4400 OH (Rohm and Hass Co.) / α -葡萄昔澱粉水解酶 (Sigma)] 管柱 (8x 30 cm)，用去離子水流洗 2 倍管柱體積或流洗至 210 nm 之吸光值為呈平穩後 406，接著以 65°C 蒸餾水溶離出爾卡伯糖，收集具爾卡伯糖部分 408，以減壓濃縮機濃縮至適當體積 410，最後利用酒精沉澱爾卡伯糖，可得 600 mg 級爾卡伯糖 412，純度為 95% 以上。如此，即為完成本發明所需求之純度較高的爾卡伯糖，俾利於治療糖尿病之用藥的運用。

【發明之效果】

緣此，經由上述之四個實施範例，使用者即可獲得純度較高之爾卡伯糖，而能符合糖尿病之治療用藥，並且簡化製作過程，以及使用的樹脂成本較低，進而降低生產成本。

綜上所述，充份顯示出本發明在目的及功效上均深富實施之進步性，極具產業之利用價值，且為目前市面上前所未見之新發明，完全符合發明專利之要件，爰依法提出申請。

唯以上所述者，僅為本發明之較佳實施例而已，當不能以之限定本發明所實施之範圍。即大凡依本發明申請專利範圍所作之均等變化與修飾，皆應仍屬於本發明專利所涵蓋之範圍內，謹請 貴審查委員明鑑，並祈惠准，是所至禱。

【圖式簡單說明】

第一圖係為本發明主要純化回收高純度之爾卡伯糖的主要步驟流程圖；

第二圖係為本發明第一實施例之純化回收高純度之爾卡伯糖的主要步驟流程圖；

第三圖係為本發明第二實施例之純化回收高純度之爾卡伯糖的主要步驟流程圖；

第四圖係為本發明第三實施例之純化回收高純度之爾卡伯糖的主要步驟流程圖；

第五圖係為本發明第四實施例之純化回收高純度之爾卡伯糖的主要步驟流程圖。

【符號說明】

10 純化及回收高純度爾卡伯糖；

15 執行醇類沉澱分離；

20 強陽離子交換樹脂層析；

25 固定化酵素親和層析；

100 將含有爾卡伯糖之發酵液經離心或過濾去除菌絲體；102 將濾液或上清液，以減壓濃縮機將上述液體濃縮至糖漿狀；

104 加入乙醇溶液中攪拌；

- 106 離心，取上清液；
- 108 再以減壓濃縮機將溶液濃縮至糖漿狀；
- 110 加入數倍體積之乙醇溶液中；
- 112 離心，取沉澱並加入適量體積水加以溶解；
- 114 得粗爾卡伯糖溶液；
- 116 加入強陽離子交換樹脂混合震盪；
- 118 以氯化鈉溶液流洗出結合之不純物；
- 120 以氨水流洗出結合之殘餘不純物；
- 122 以氨水溶離出結合之爾卡伯糖；
- 124 得爾卡伯糖；
- 200 將第一實施例所得之粗爾卡伯糖溶液，調整其pH值
- 202 加入適量體積之陽離子交換樹脂；
- 204 混合震盪後取出上清液；
- 206 加入適量體積之強陽離子交換樹脂；
- 208 混合震盪以吸附爾卡伯糖；
- 210 以氯化鈉流洗出結合之不純物；
- 212 以氨水溶離出結合之爾卡伯糖；
- 300 將第二實施例所得之爾卡伯糖上清液，調整pH值；
- 302 以一流速通過強陽離子交換樹脂管柱，以去離子水流洗至吸光值為零或至一數值呈平穩；

304 以氨水溶離出爾卡伯糖，並加以分劃而收集含爾卡伯
糖部分；

306 以減壓濃縮機濃縮至一適當體積；

308 運用酒精沉澱爾卡伯糖，得純度較高之爾卡伯糖；

402 將第三實施例所得之爾卡伯糖粉末，加入適當體積水
加以溶解；

404 調整pH值；

406 以一流速通過固定化葡萄 澱粉水解 管柱，用去離子
水流洗管柱至一吸光值呈平穩；

408 以蒸餾水溶離出爾卡伯糖，並收集含爾卡伯糖部分分
劃；

410 以減壓濃縮機濃縮至一適當體積；

412 以酒精沉澱爾卡伯糖，得高純度之爾卡伯糖。

拾、申請專利範圍：

1. 一種爾卡伯糖(Acarbose)之回收純化製程方法，係用於自含爾卡伯糖之酦酵液中，純化及回收高純度爾卡伯糖，處理程序包括：醇類沈澱分離、強陽離子交換樹脂層析及固定化酵素親和層析等步驟。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之爾卡伯糖(Acarbose)之回收純化製程方法，其中，該強陽離子交換層析所用之樹脂基質為苯乙烯/二乙烯苯聚合物 (Styrene divinylbenzene copolymer)，且不含甲氧基甲基甲基丙烯醯胺(Methoxymethylmethacrylamide)成份。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之爾卡伯糖(Acarbose)之回收純化製程方法，其中，該固定化酵素親和層析所用之酵素為 α -葡萄昔澱粉水解酶(α -amyloglucosidase 或稱為 α -glucoamylase)。
4. 如申請專利範圍第 2 項所述之爾卡伯糖(Acarbose)之回收純化製程方法，其中，該原含爾卡伯糖之溶液和樹脂比例為每毫升樹脂中含 20 至 200 毫克之總糖量(20-200 mg sugars/mL resin)。
5. 如申請專利範圍第 2 項所述之爾卡伯糖(Acarbose)之回收純化製程方法，其中，於執行該強陽離子交換樹脂層析步驟後，更包括有以一溶離液溶離出已結合之爾卡伯糖的步驟，該溶離液為 0-2.0 N 氨水。
6. 如申請專利範圍第 3 項所述之爾卡伯糖(Acarbose)之回收純化製

程方法，其中，於執行該固定化酵素親和層析步驟後，更包括有以一溶離液溶離出已結合之爾卡伯糖的步驟，該溶離液為55-75°C之蒸餾水，其pH值為6至8之間。

7. 如申請專利範圍第1項所述之爾卡伯糖(Acarbose)之回收純化製程方法，其中，該所得之爾卡伯糖純度大於95% (wt/wt)，可作為糖尿病治療用藥。

8. 一種爾卡伯糖(Acarbose)之回收純化製程方法，係包括：

將含有爾卡伯糖之發酵液經離心而去除菌絲；

取濾液，以減壓濃縮機濃縮至糖漿狀；

加入適量之乙醇溶液攪拌；

以離心方式取上清液；

以減壓濃縮機濃縮至糖漿狀；

加入乙醇溶液中；

離心取沉澱並加入水加以溶解；

得到粗爾卡伯糖溶液；

加入強陽離子交換樹脂混合震盪；

以氯化鈉溶液流洗出結合之不純物；

再以氨水流洗出結合之殘餘不純物；

最後以氨水溶離結合之爾卡伯糖，可得爾卡伯糖。

9. 如申請專利範圍第8項所述之爾卡伯糖(Acarbose)之回收純化製

程方法，其中，該去除菌絲之步驟，係另可以將含有爾卡伯糖之發酵液，改為經過濾之處理而去除菌絲者。

10.如申請專利範圍第 8 項所述之爾卡伯糖(Acarbose)之回收純化製程方法，其中，該以減壓濃縮機濃縮至糖漿狀之步驟前，係另可為取上清液者。

11.如申請專利範圍第 8 項所述之爾卡伯糖(Acarbose)之回收純化製程方法，其中，該最後步驟所得之爾卡伯糖純度為 60%以上者。

12.一種爾卡伯糖(Acarbose)之回收純化製程方法，係包括：

將一粗爾卡伯糖溶液，調整 pH 值；

加入陽離子交換樹脂；

混合震盪並取上清液；

依據一比例加入強陽離子交換樹脂；

混合震盪以吸附爾卡伯糖；

以氯化鈉溶液流洗出結合之不純物；

以氨水溶離結合之爾卡伯糖，可得爾卡伯糖。

13.如申請專利範圍第 12 項所述之爾卡伯糖(Acarbose)之回收純化製程方法，其中，該調整 pH 值步驟後，係以每公克樹脂含 250mg 之總糖量 (250 mg sugars/g resin) 比例，加入陽離子交換樹脂者。

14.如申請專利範圍第 12 項所述之爾卡伯糖(Acarbose)之回收純化製程方法，其中，該取上清液步驟後，係以每毫升樹脂含 80 毫克

總糖量 (80 mg sugars/mL) 的比例，加入強陽離子交換樹脂者。

15.如申請專利範圍第 12 項所述之爾卡伯糖(Acarbose)之回收純化製程方法，其中，該最後步驟所得之爾卡伯糖純度為 78%以上者。

16.一種爾卡伯糖(Acarbose)之回收純化製程方法，係包括：

將一已經由強陽離子交換樹脂處理後之爾卡伯糖上清液，調整

pH 值；

以一流速通過強陽離子交換樹脂管柱；

以去離子水流洗至吸光值為零或呈平穩，

以氨水溶離出爾卡伯糖，收集具爾卡伯糖部分；

以減壓濃縮機濃縮至一體積；

最後利用酒精沉澱爾卡伯糖，可得爾卡伯糖。

17.如申請專利範圍第 16 項所述之爾卡伯糖(Acarbose)之回收純化製程方法，其中，該通過強陽離子交換樹脂管柱之流速係為每分鐘 2.5 mL 之流速者。

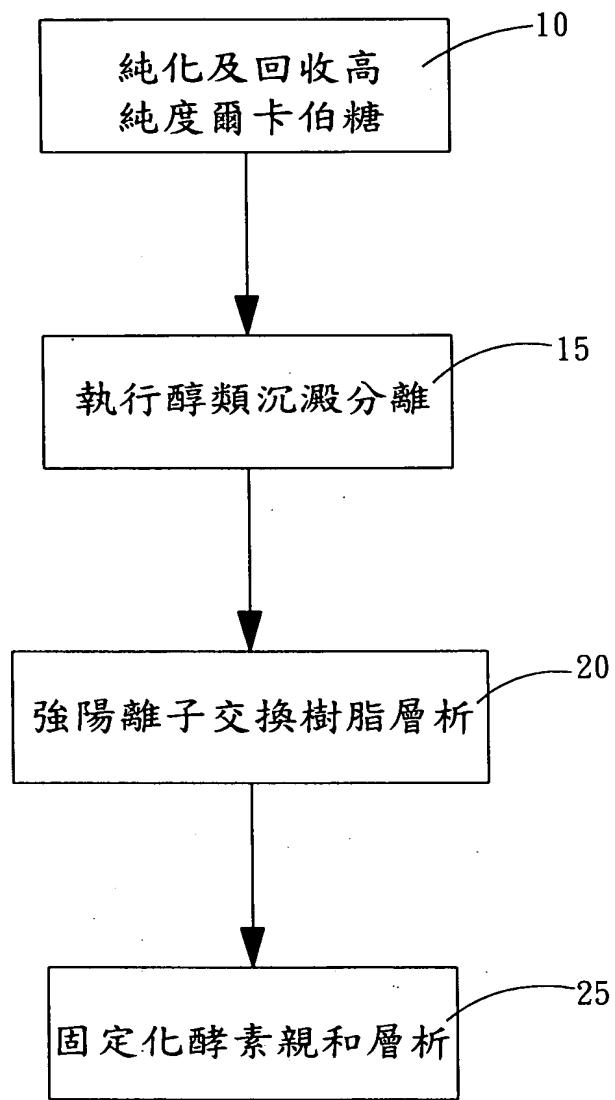
18.如申請專利範圍第 16 項所述之爾卡伯糖(Acarbose)之回收純化製程方法，其中，該以氨水溶離出爾卡伯糖之氨水梯度，係為 0.5 至 1.5 N 梯度者。

19.如申請專利範圍第 16 項所述之爾卡伯糖(Acarbose)之回收純化製程方法，其中，該最後步驟所得之爾卡伯糖純度為 85%以上者。

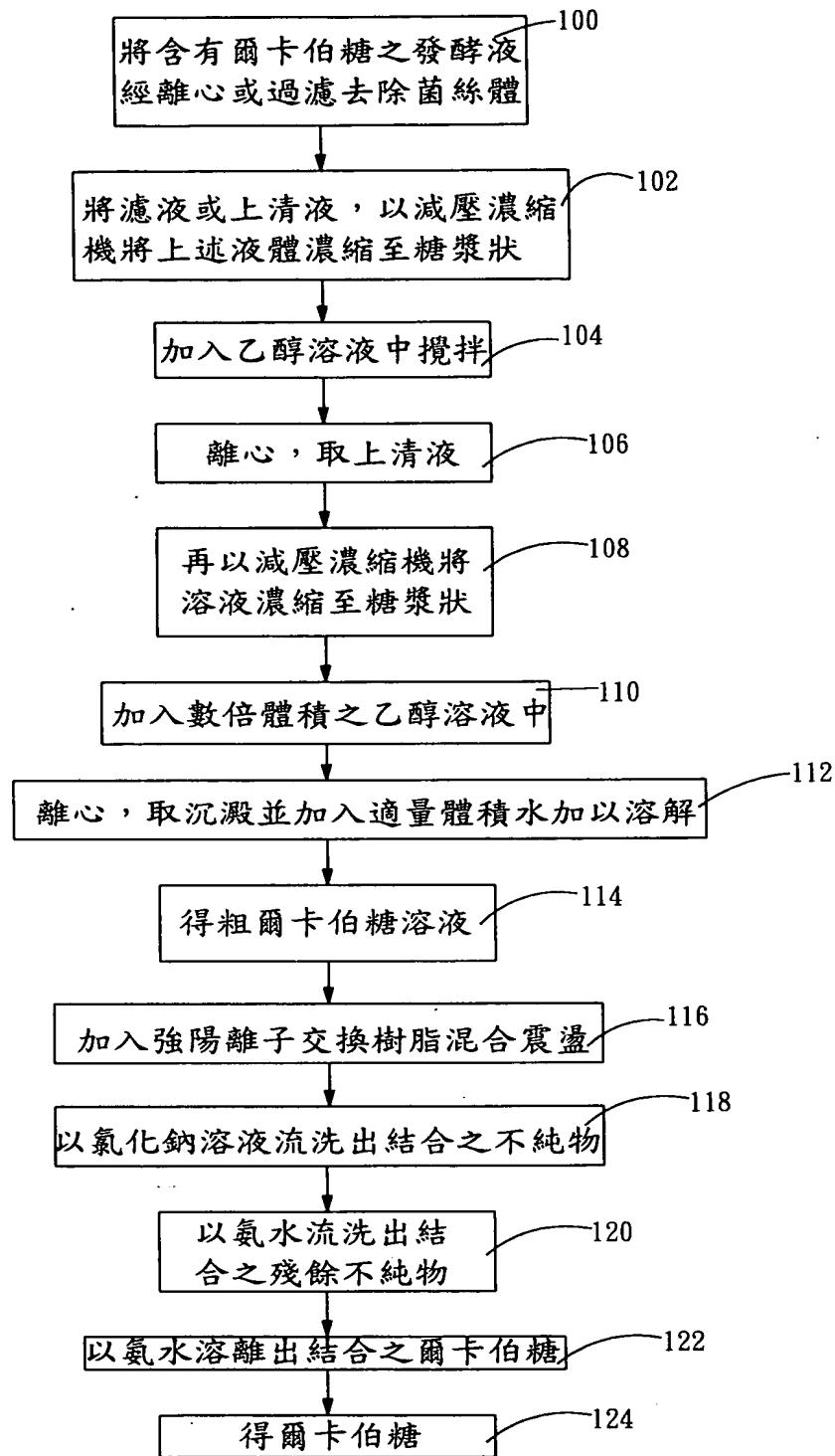
20.一種爾卡伯糖(Acarbose)之回收純化製程方法，係包括：

將一純度為 83%至 87%之爾卡伯糖粉末，加入水而加以溶解；
調整 pH 值；
以一流速通過固定化 α -葡萄昔澱粉水解酶管柱；
用去離子水流洗達一倍數值管柱體積；
以蒸餾水溶離出爾卡伯糖，收集具爾卡伯糖部分；
以減壓濃縮機濃縮至一體積；
利用酒精沉澱爾卡伯糖，可得爾卡伯糖。

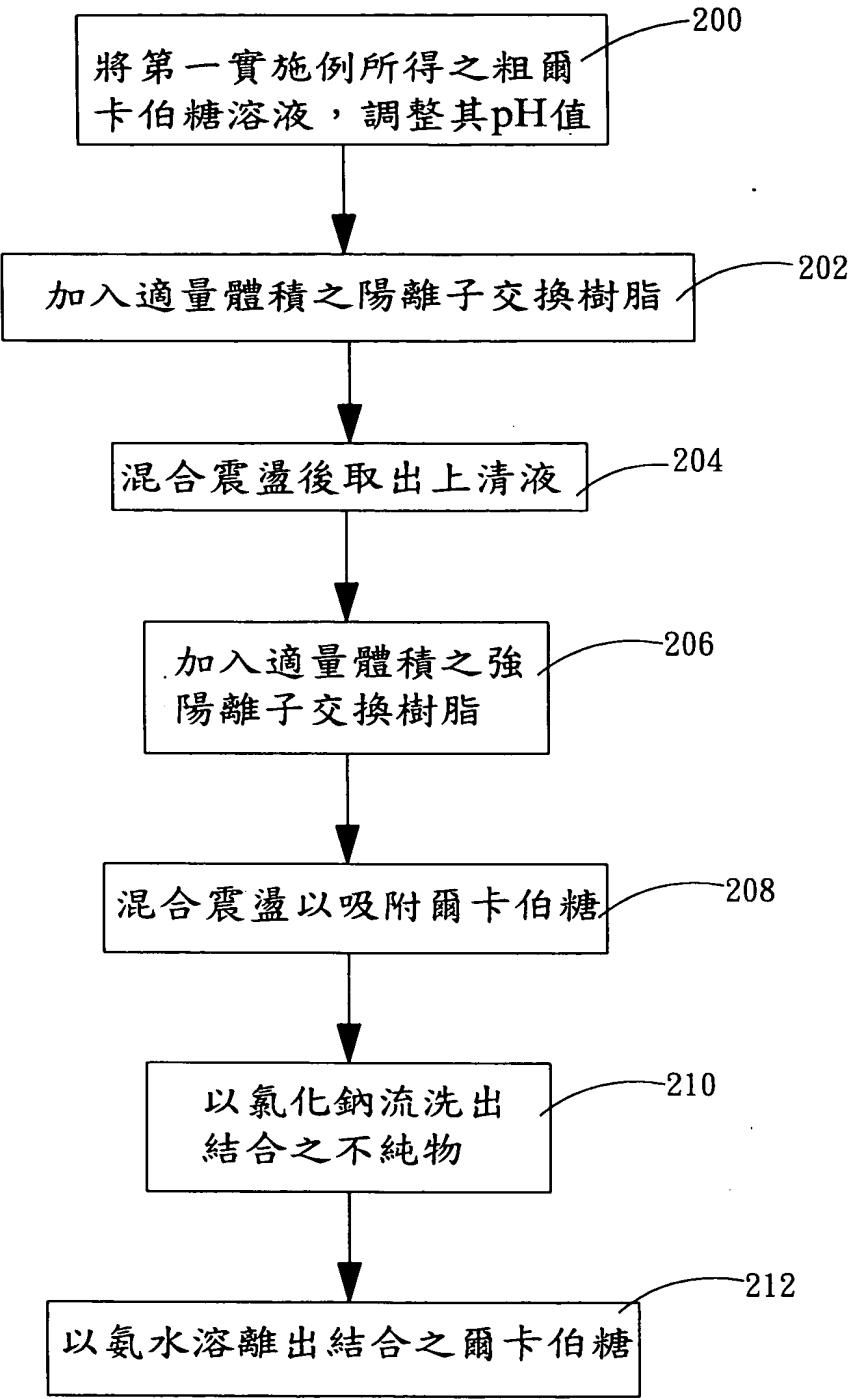
- 21.如申請專利範圍第 20 項所述之爾卡伯糖(Acarbose)之回收純化製程方法，其中，該通過固定化 α -葡萄昔澱粉水解酶管柱之流速，係為每分鐘 1.5 mL 者。
- 22.如申請專利範圍第 20 項所述之爾卡伯糖(Acarbose)之回收純化製程方法，其中，該離子水流洗一倍數管柱體積，其倍數係為 2 倍者。
- 23.如申請專利範圍第 20 項所述之爾卡伯糖(Acarbose)之回收純化製程方法，其中，該用去離子水流洗達一倍數值管柱體積之步驟，係可改為達到流洗至 210 nm 之吸光值為呈平穩後者。
- 24.如申請專利範圍第 20 項所述之爾卡伯糖(Acarbose)之回收純化製程方法，其中，該蒸餾水溶離出爾卡伯糖之步驟中，蒸餾水係為 65°C 者。
- 25.如申請專利範圍第 20 項所述之爾卡伯糖(Acarbose)之回收純化製程方法，其中，該最後步驟所得之爾卡伯糖純度為 95%以上者。



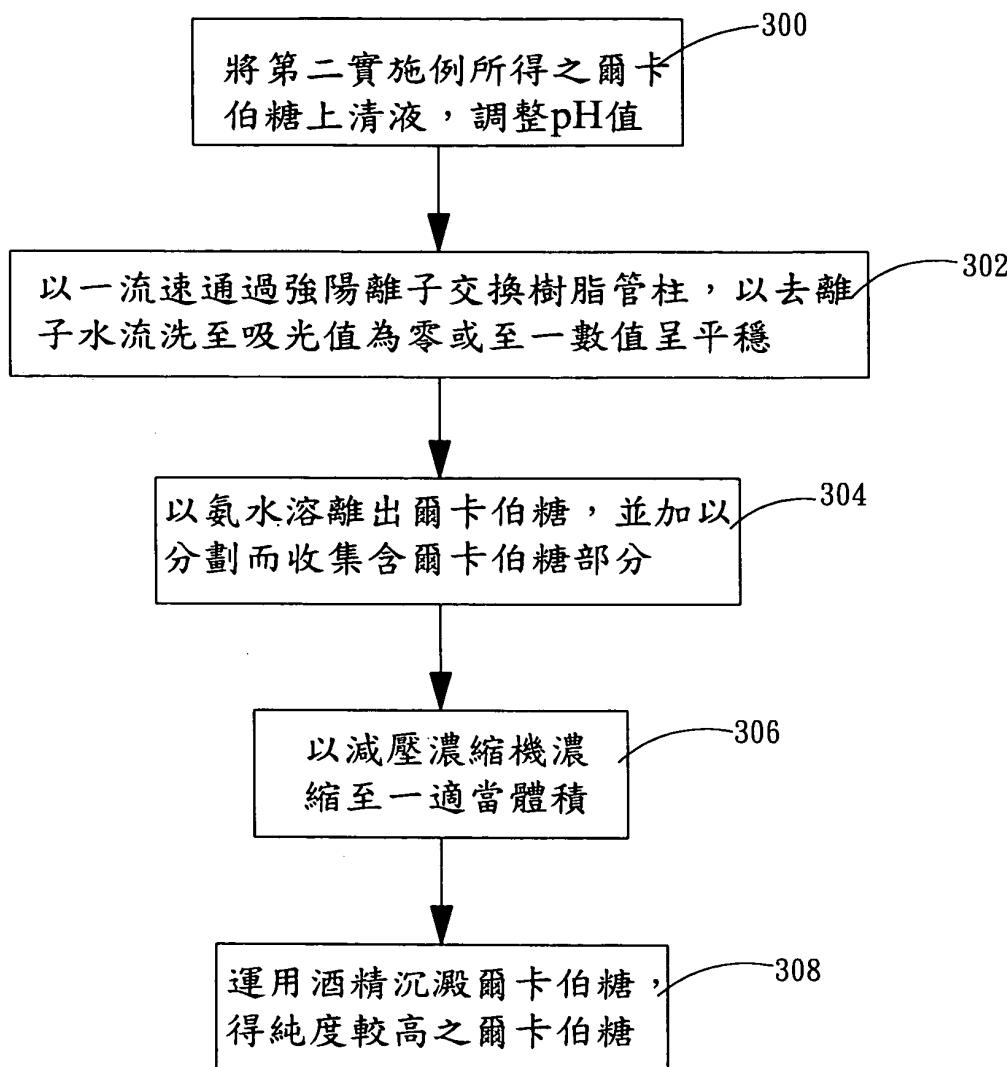
第一圖



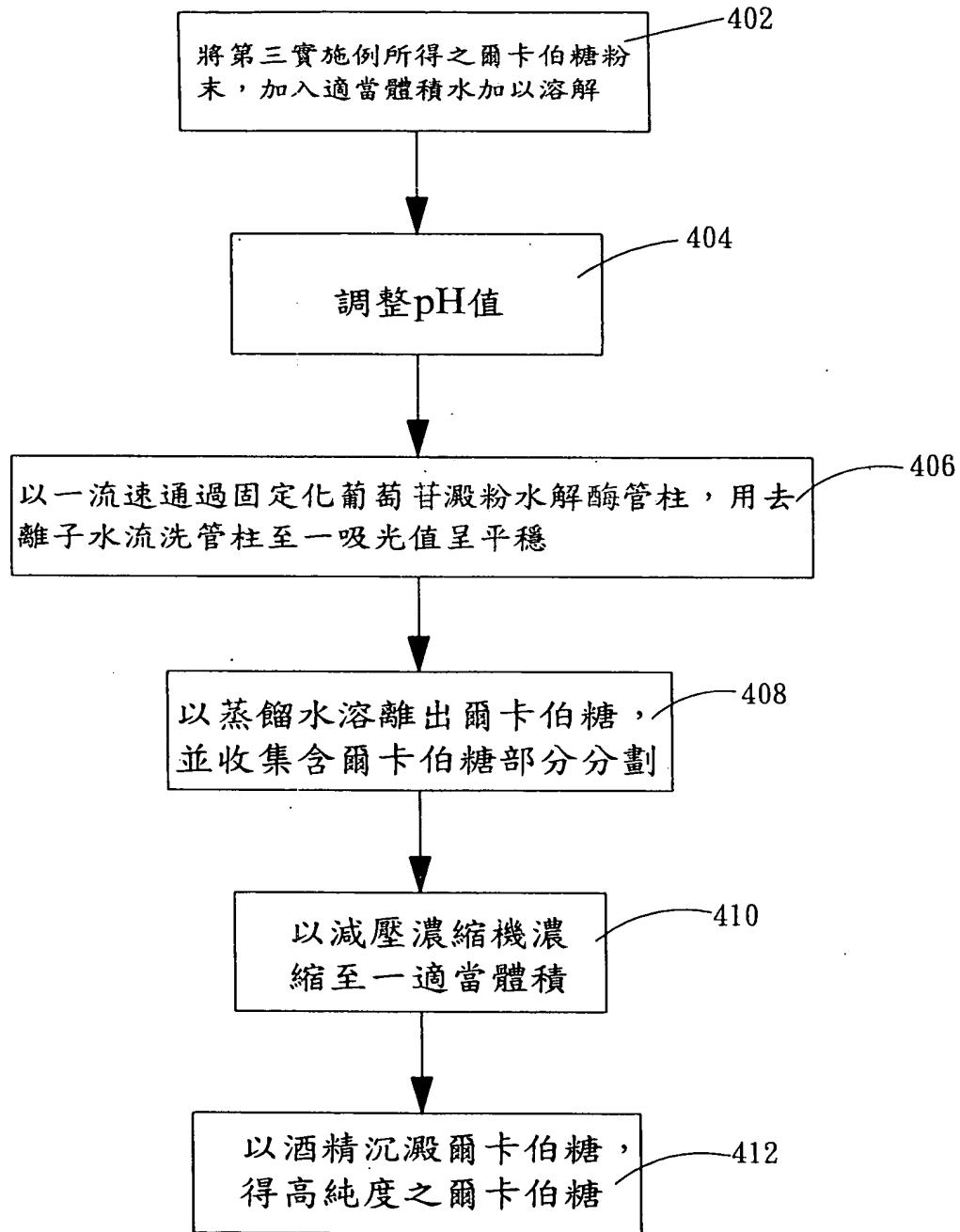
第二圖



第三圖



第四圖



第五圖